

Obesite genetik bir hastalık mıdır?

Ergül Tunçbilek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü

SUMMARY: Tunçbilek E. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Turkey). Etiology of obesity: genetic or environmental. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2005; 48: 101-108.

It is accepted that lifestyle and environmental factors have an important influence on obesity. However, susceptibility to obesity is determined by genetic factors. In the presence of a genetic predisposition to obesity, the severity of the disease is largely determined by environmental factors. Although they are not frequent, single gene mutations are also known to cause obesity. The discovery of leptin in 1994 has profoundly changed our understanding of obesity. We now know that there is a physiological system involved in maintaining weight. Arcuate nucleus of the hypothalamus is the appetite control center of the body and several hormones are now known to influence this center. An understanding of the genes causing obesity and of their interaction with each other will be useful in the development of a therapy in obesity.

Key words: obesity, genetics.

ÖZET: Obesite vücutta enerji dengesinin bozulmasıyla ortaya çıkan bir durumdur. Obesiteye yatkınlık kısmen genetik faktörlerle belirleniyorsa da fenotipik ekspresyon için "obesogenik" bir çevreye ihtiyaç vardır. Böyle bir çevrede obesiteye yatkınlık genlerini taşıyan kişiler kolay kilo alacakları halde, dirençli olanlar ya hiç kilo almazlar ya da çok az alırlar. Obesiteyi kontrol eden merkez beyin arkuat nükleusundadır. Arkuat nükleusta besin alımı ve enerji harcamasını kontrol eden iki farklı nöron grubu vardır. Bunlardan biri aktif ise diğeri baskılanır ve böylelikle besin alımı kontrol edilir. Obesiteden sorumlu bazı genler (insülin, leptin, ghrelin, POMC, MC4R gibi) bilinmekte ise de multifaktöryel kalıtımda rol oynayan genetik değişikliklerin büyük kısmını bilmemekteyiz. Bunların bilinmesi ve taranabilmesi hem fizyopatolojinin anlaşılmasını hem de tedavi olanaklarının gelişmesini sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: obesite, genetik.

Özellikle gelişmiş ülkelerde son zamanlarda gözlenen obesite epidemisinin, genomun çok uzun zaman önce öğrendiği ve adapte olduğu şartların değişmesi; yani besin alımının fazla, fiziksel aktivitenin az olması şeklindeki bir çevre değişikliği sonucunda olduğu konusunda genelde görüş birliği vardır. Gerçekten besinin sadece başarılı bir av sonucu uzun aralarla temin edilebildiği, bunu elde edebilmek için fazla fiziksel aktiviteye ihtiyaç olduğu ve sonuçta devamlı olarak açlık riskinin söz konusu olduğu zamanlarda bu bilgi öğrenilmiş ve enerji mümkün olduğu kadar depolanmaya çalışılmıştır. Bu dönemde obesiteye yatkınlık genlerinin yaşam avantajı artmıştır. Ancak günümüzün sedanter ve bol besinli ortamında avcı genomu ile yaşayan insanlarda bu durum

enerji dengesizliği ve obesiteye neden olmaktadır¹. Evrim sırasında sistem enerjiyi korumaya ve boşalan enerjiyi doldurmaya uyum sağladığı için diyetle kilo verildiğinde vücut kaybettiği enerjiyi hızla toplamaya çalışmakta ve tekrar kilo artışı görülmektedir. Geçmişte açlıkla mücadelede işe yarayan mekanizma bugün sorun olmaktadır. Batılı hayat tarzının hızla yaygınlaşması, prevalansın hızla artmasından büyük ölçüde sorumlu ise de obesite tipik bir multifaktöryel hastalıktır, yani pek çok genetik ve çevresel faktörün etkileşimi ile ortaya çıkar.

Genetik yatkınlık ve çevre ile etkileşimi

Obesite enerji dengesinin bozulmasıyla ortaya çıkan bir durumdur. Enerji alımı, kronik olarak enerji harcamasını aşır lipid depolanması

başlayınca yağ hücreleri artar ve genişler. Yaşam tarzı ve çevresel faktörler önemli belirleyiciler olmakla beraber obesitenin genetik bir yanı olduğu da gerçektir. Obesiteye yatkınlık kısmen genetik faktörlerle belirleniyorsa da, fenotipik ekspresyon için “obesogenik” bir çevreye ihtiyaç vardır. Genlerle çevre arasında sinerjistik bir ilişki vardır. Genetik yatkınlık olduğunda obesitenin ağırlığı yaşam tarzı ve çevresel şartlara bağlıdır. Genetik yatkınlığın çok kuvvetli olduğu kişiler, kolay kilo kazanacakları halde, dirençli olanlar “obesogenik” ortamda bile kilo almayacak veya çok az alacaklardır². Böyle bir gen-çevre ilişkisini obesite ve tip 2 diyabete yatkın Pima yerlilerinde görmek mümkündür. Bu topluluk Meksika Sierra Madre Dağlarında oldukça kıt imkânli bir ortamda yaşamaktadır; obesite ve tip 2 diyabet prevalansı, ABD’de Arizona’da “obesogenik” bir ortamda yaşayan akrabalarından çok düşüktür³. Benzer bir ilişki tek yumurta ikizlerinde de gösterilmiştir. Bir çalışmada pozitif ve negatif enerji dengesi tedavisine cevapta ikiz çiftler arasında büyük farklılıklar olmasına karşın aynı identik ikiz çiftinin cevabı diğerlerinden daha homojen olmuştur⁴. Aynı şekilde negatif enerji dengesinde yapılan çalışmalarda ise kilo kaybı bakımından değişik ikiz çiftleri arasında fark büyük olmakla birlikte aynı ikiz çiftinin birbirinden çok küçük farklılıkları olduğu görülmüştür⁵. Bu bulgu bazı kişilerin “obesogenik” ortamlarda kilo kazanmaya diğerlerinden daha yatkın olduğunu göstermektedir. Bu deneyler kişinin hayat tarzı ve çevre değişikliklerine (kısıtlı yiyecekten-obesogenik ortama veya tersi) cevabının büyük oranda genetik yapısına bağlı olduğunu göstermektedir.

Populasyon açısından obesiteye bakıldığında genetik katkının büyüklüğünü göstermek bakımından genetik epidemiyolojik çalışmalar çok yardımcıdır. Çeşitli çalışmalarda obesite için kalıtım özelliği (söz konusu özelliğin, örneğin vücut kitle indeksini -BMI- ne kadarının genetik olarak belirlendiği) %5-90 arasında bulunmuştur. Bu kadar büyük farklılık kullanılan metodoloji ve çalışmanın yapıldığı topluluklarda genetik faktörlerin birbirinden çok farklı oluşu ile açıklanmaya çalışılmıştır. En yüksek kalıtsallık ikizlerde, sonra aile çalışmalarında, en düşük evlat edinen ailelerde yapılan çalışmalarda görülmüştür⁶.

Genlerin önemini gösterecek bir başka yol da ailenin obesite riskini hesaplamaktır. Birinci

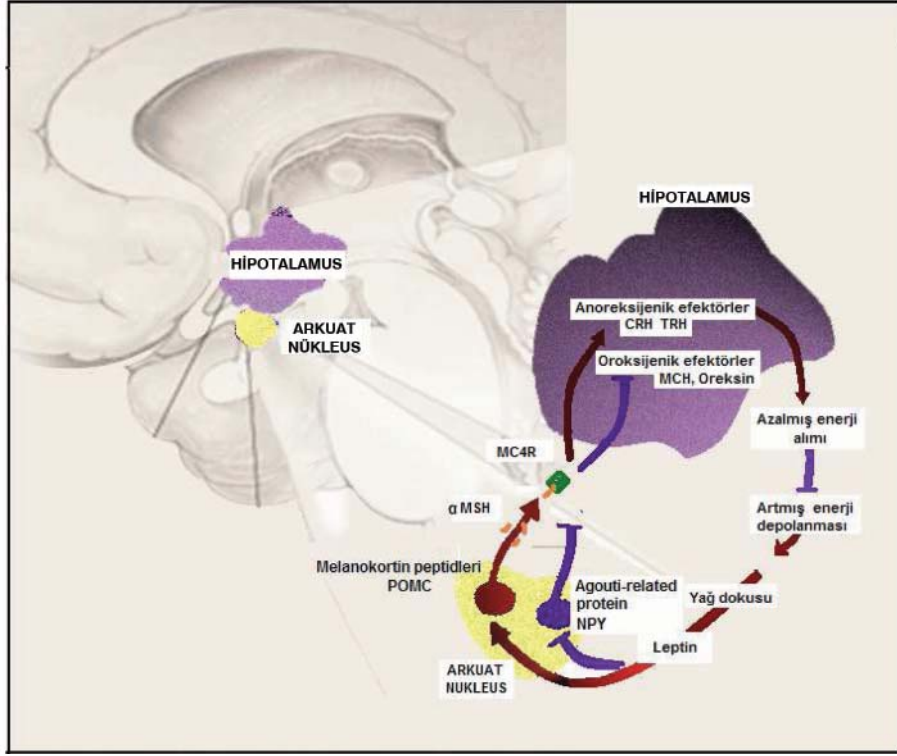
derece akrabalarından biri fazla kilolu ya da obes olduğunda obesite riski “lambda katsayısı” veya “standardize relatif risk oranı” olarak isimlendirilen bir istatistikle hesaplanabilir. Lambda biyolojik akrabalarından biri obes olduğunda probandin obes olma riskinin, populasyonun obesite prevalansına oranı olarak ifade edilmektedir. BMI bulgularına dayanarak ikiz ve aile çalışmalarından hesaplanan lambda, aile hikayesi olanlarda (BMI’nin 90. persentilinde) iki üç defa daha yüksektir⁷. Obesitenin artması ile risk daha da artmaktadır. Benzer bir sonuç “National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III)” te de saptanmıştır⁸. Obesite prevalansı (BMI ≥ 30) obes ailelerde toplumdan iki defa daha fazla bulunmuştur. Aşırı obezlik (BMI ≥ 45) dikkate alındığında bu rakam 7-8 katına çıkmaktadır. Bununla birlikte bu ailevi riskin sadece genetik faktörlere bağlı olduğunu söylemek zordur; çünkü aynı çalışmada probandin eşinin de benzer bir riski olduğu saptanmıştır. Çalışmalar obesite gelişmesinde genetik faktörlerin rolünü açıkça göstermekle birlikte, bu riskin büyüklüğü konusunda kesinlik yoktur.

Epigenetik mekanizmalar da obesite gelişme riski üzerinde etkili olabilmektedir. Epigenetik mekanizmalar DNA sekansını değil, okunmasını değiştiren metilasyon, genomik imprinting gibi mekanizmalardır. Bir hipoteze göre İrlanda (1845-1849), Finlandiya (1866-1868) ve Pima yerlilerinin (1870-1930) yaşadığı büyük açlıklar sırasında pek çok ölen olmuş, ancak bazı aileler “thrifty genom” geliştirmişler ve genomları enerji depolamayı öğrenmiştir. Gözlemler açlıktan kurtulduktan sonra bu yapının daha sonraki nesillerde besinin çok olduğu zamanda obesiteye neden olduğunu göstermektedir^{9,10}.

Annenin gebeliği sırasında açlıkla karşılaştığı durumda doğan çocuklar da yetişkinliklerinde çoğunlukla obes olmaya ve insülin direnci geliştirmeye eğilimli olmakta bu özellik daha sonraki nesillere aktarılabilmektedir.¹¹ Kazanılmış özelliklerin bu şekilde daha sonraki nesile epigenetik değişikliklerle aktarılmasının mümkün olduğu düşünülmektedir.

Tek gen bozuklukları

Obesite çok uzun zamandan beri araştırma konusu olup enerji dengesinin (besin alımı-enerji harcanması) fizyolojik olarak düzenlendiğini düşünülmüştür. Bu düzenlemenin yeri



CRH: Kortikotropin "releasing" hormon
 TRH: Tirotropin "releasing" hormon
 MCH: Melanin "concentrating" hormon

αMSH: Alfa melanosit "stimulating" hormon
 MC4R: Melanokortin 4 reseptör
 POMC: Propiomelanokortin
 NPY: Nöropeptid Y

Şekil 1. Beyinde enerji metabolizmasını düzenleyen arkuat nükleus ve hormonlar.

aşağı yukarı yüz yıldır tartışılmaktadır. Günümüzde hipotalamusun arkuat nükleusu, vücuda besin alımı ve enerji harcamasını ayarlamasını söyleyen hormonların aktivitelerini düzenleyen en önemli merkez olduğu bilinmektedir¹² (Şekil 1).

Arkuat nükleusta besin alımını kontrol eden iki farklı nöron grubu vardır. Bir grubu besin alımını hızlandırır, enerji harcamasını azaltır diğer grup besin alımını azaltır, enerji harcamasını artırır. Hızlandıran nöronlar nöropeptid Y (NPY) yaparlar ve beslenme stimüle edilir. Paradoksik olarak bu etki aynı aileden PYY'nin etkisinin tersidir. Diğer grup ise melanokortin peptidleri yapar, aynı beyin bölgesine etki eder, fakat yemek alımını baskırlar. Tipik olarak bunlardan biri aktif ise diğeri inhibe edilir. Örneğin kilo kaybı durumunda NPY yapan nöronlar aktivedir, melanokortin yapanlar inhibe olur. NPY yapan nöronlar aynı zamanda "Agouti-related peptide" (AgRP) de yaparlar, bu da melanokortin reseptörlerini bloke eder. NPY/AgRP yapan bu nöronların kilo kaybı sırasında

aktive edilmesi besin alımını bir iştah arttıran NPY'nin artması, diğeri iştah azaltan melanokortin reseptörlerinin bloke edilmesi şeklinde olmak üzere iki yönden artırır^{2,6,13}.

Besin alımı ve vücut ağırlığını düzenleyen genler hızlı etki edip, yemek alımını düzenleyenler ve uzun dönemde etki edip vücuttaki yağ depolarının dengesini ayarlayanlar olarak ikiye ayrılabilir (Tablo I).

Kısa dönemde ağırlık düzenleyiciler

Bunlar yemeklerle ilgili doyumluk sinyali veren kolesistokinin, ghrelin ve PYY'dir.

Kolesistokinin

Doygunluk hissi vererek yemek yemeyi sonlandırmamıza neden olur, gastroentestinal kanaldan salgılanır¹⁴.

Ghrelin

Yeni bulunmuş (1999) bir hormon olan ghrelin orijinal olarak mideden elde edilmişse de, az

Tablo I. Ağırlığı düzenleyen genler

Kısa dönemde ağırlık düzenleyicileri	
Kolesistokin (tokluk hormonu)	
Ghrelin-iştah açısı (oroksijenik)	
Peptit YY-iştah baskılayıcı (anoreksijenik)	
Uzun dönemde ağırlık düzenleyicileri	
Nöropeptid Y	→ İştah açıcı
Agouti-related protein	
İnsülin	→ İştah baskılayıcı
Leptin	
Pro-oplo-melanokortin	
Melanokortin-4-reseptörü	
Prohormon-konvertaz 1	

miktarda hipotalamusta da bulunur. Kuvvetli bir büyüme hormonu stimülatörü (secretagogue) olan ghrelin leptinle zıt yönlerde çalışır, iştah açar, beslenmeyi stimüle eder, yani oreksigeniktir.

Açlık ghrelin düzeyinin yükselmesine neden olur, beklenen yemek saatinden hemen önce, ayrıca gece yarısı 01.00 civarında ghrelin düzeyi yükselir. Bu yükseklik besin alımından 60-120 dakika sonra düşer. Postprandial ghrelin baskılanması alınan kalori ile orantılıdır. Yemek zamanı gözlenen bu ghrelin artışının öğrenilen bir komponenti olduğu, kişiler arasında yenilen yemek saatine göre bu zamanın değiştiği saptanmıştır. Farelere ghrelin enjeksiyonu sadece yemek yemeyi başlatmamakta, yemekte geçirilen zamanı da uzatmaktadır. Ghrelin enjekte edilen gönüllülerde iştah artmaktadır, en yüksek ghrelin düzeyi anoreksia nervosa ve Prader-Willi sendromunda bulunmuştur.¹⁵

PYY

PYY'de kısa sürede etki eden bir proteindir, nöropeptid Y ailesindendir. Alınan besine cevap olarak distal ince barsak ve kolondan salgılanır ve düzeyi yemekler arasında yüksektir. Yemek yemeği 12 saate kadar inhibe edebilir, yani etkisi diğer hızlı düzenleyicilerden biraz daha uzundur^{12,14}. Ghrelin ve diğer hormonlar gibi PYY aktivitesi de kilit beyin bölgesi yani hipotalamusun arkuat çekirdeğini etkiler.

PYY, NPY reseptör subtiplerini tanıyan ve özel olarak Y2 reseptörüne bağlanan bir peptiddir. Y2 reseptörünün aktivasyonunun NPY/AgRP eksprese eden nöronları inhibe etmesi PYY'nin iştah düzenlenmesindeki rolünün anlaşılmasında anahtar noktadır. Besin alımının PYY

tarafından inhibe edilmesi Y2 reseptörü olmayan farelerin PYY'nin iştah azaltan etkisine duyarlı olmayışı ile de gösterilmiştir¹⁴.

Melanokortin yapan nöronlar komşu NPY/AgRP eksprese eden nöronlar tarafından inhibe edilir. NPY/AgRP yapan nöronların örneğin insülin, leptin veya PYY tarafından inhibisyonu melanokortin yapan nöronların inhibisyonunu kaldırır ve besin alımı azalır. Leptin ve insülin gibi PYY nin de besin alımını baskılaması için melanokortin sinyal yolunun sağlam olması gerektiği anlaşılmaktadır.

Uzun dönemde ağırlık düzenleyiciler

İnsülin

Her ne kadar iştah ve metabolizma düzenleyicisi olarak leptin şu anda çok popüler bir hormonsa da, aynı şekilde arkuat nükleus yolu ile etki eden başka hormonlar da vardır. Örneğin insülinin bu etkisi en az 25 senedir bilinmektedir.

Beynin birçok bölgelerinde insulin reseptörleri olmakla birlikte hormonun iştah baskılayıcı etkisinin arkuat nükleustaki reseptörler yolu ile olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Arkuat nükleus yakınlarına yapılan insülin infüzyonlarının iştah stimüle edici NPY yapımını inhibe ettiği arkuat nükleustaki reseptörlerin bloke edilmesi ile farelerin hızla yemek yemeyi arttırdığı gösterilmiştir¹². Beynin normal insülin duyarlılığı olduğu sürece daha az yenmekte ve kilo kaybedilmektedir; ancak bu etki leptin kadar kuvvetli değildir.

Leptin ve leptin reseptörü

Farede obesite nedeni olan pek çok mutasyon gösterilmiştir. Bunlardan en önemlileri ob/ob ve db/db mutasyonları olan farelerdir. Obes ve normal fareler arasında anastomoz yapılarak çapraz dolaşım elde edilen ob farelerde dolaşımdaki hormonlarla düzenlenen, adipositeye duyarlı ve reseptörleri ile bu hormonları algılayan merkez ve yolak belirlenmeye çalışılmıştır. Buradan yola çıkılarak ob ve db genleri klonlanmış ve sırası ile leptin ve leptin reseptörü denilen ürünler 1994'te klonlanmıştır¹⁶.

İştahı azaltan, yani anoreksijenik bir hormon olan leptin sitokin benzeri bir molekül olup 16 Kda ağırlığındadır ve temel olarak yağ dokusunda sentezlenir. Uzun dönem ağırlık düzenleyicisi olmakla birlikte akut uyarılara da cevap verebilir. Kan-beyin engelini kolayca geçerek leptin reseptörlerine ulaşır¹⁶⁻¹⁸.

Leptin reseptörü (LEPR) sitokin reseptör ailesinin bir üyesi olup, besin alımını inhibe edep, enerji harcamasını artırmak yolu ile vücut ağırlığının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Kromozom 1'de (1p31) lokalizedir. Mutasyona uğramış LEPR fa/fa, ve ob/ob farelerde obesite ve şişmanlığa yol açar. Q 223R polimorfizminin insülin direncinde rol oynadığı gösterilmiştir¹⁹.

Leptin adipositlerden salgılanan, pek çok biyolojik yolakta rol alan bir hormondur. Leptinin iştah kesici özelliğinin dışında endokrin fonksiyonlar ve üreme üzerinde de etkisi vardır. Leptinin temel mesajının üremeyi başarabilmeye yeterli enerji deposunun bulunduğu konusunda beyine bilgi vermek olduğu tahmin edilmektedir.¹² Plazma leptin düzeyinin düşmesi beyine enerjiyi depolama ve üreme fonksiyonları askıya alma mesajı verebilir. Leptinin vücutta yağın artmasını önleyecek bir tokluk hormonu değil de vücuttaki yağ kitlesini ve enerjiyi önemli fizyolojik olaylara adapte edecek bir açlık hormonu olduğu düşünülmektedir. Organizma bu şekilde açlık, ölüm ve üremenin azalmasına karşı kendisini korumaktadır.

Leptin vücudun yağ içeriği ile orantılı bir şekilde vücutta dolaşır ve plazma konsantrasyonuna uygun miktarlarda merkezi sinir sistemine girer. Leptin etkinliğinin temel yeri hipotalamustur. Varlığı, besin alımının kısıtlı olduğu zaman enerjiyi saklamaya neden olan bir seri nöroendokrin cevabın ortaya çıkmasına yol açar. Anabolik NPY ve AgRP iktiva eden nöronlar ve katabolik POMC (proopiomelanocortin) içeren nöronlar leptin etkisinin temel hedefleridir¹⁰.

Leptinin fare tat hücrelerinin tatlıya karşı reaksiyonunu inhibe ettiği ve tatlı için olan bu tad modülasyonu yoluyla da besin alımını regüle ettiği düşünülmektedir²⁰.

Bir Türk ailenin üç çocuğu da dahil olmak üzere az sayıda leptin eksikliği olan vaka tanımlanmıştır¹⁷. Hem leptin hem LEPR eksikliği otozomal resesif kalıtım göstermektedir.²¹

İnsanlarla obes ob ve db mutasyonları taşıyan fareler benzer fenotiptedir. Erken başlayan obesite, hiperfaji, düşük vücut sıcaklığı, insüline direnç ve diyabete yatkınlık bu fenotipin temel bulgularıdır. Bu hastalarda hipogonadotrofik hipogonadizm olması leptinin puberte ve üremenin başlamasındaki rolünü de işaret etmektedir. Rekombinan insan leptininin subkütan olarak kullanılması ile, insan leptin

eksikliğinde görülen fenotipik anormalliklerin düzeltilmesi mümkün olmuştur^{22,23}.

İnsanda LEPR mutasyonu olan bir aile bildirilmiştir. Semptomlar LEP eksikliğine benzer, en önemli fark LEPR'nin homozigot eksikliği olan hastalarda büyüme geriliği ve hipotalamik hipotiroidizm de görülmesidir. Bu bulgu insanda dolaşan leptin yokluğunda bile leptin reseptörleri sağlıklı ise hipotalamustan salgılanan bazı faktörlerin stimüle edilmeye devam edildiğini düşündürmektedir^{6,17}.

Pro-opiomelanokortin (POMC)

POMC hipotalamik-pituiter-adrenal aksta a-melanosit stimüle edici hormon (α -MSH), adrenokortikotrofik hormon (ACTH) ve β -endorfin gibi bir seri hormon yapısında rol alır. POMC'den yapılan bu nöropeptidler melanokortin 4-reseptörünün (MC4R) fizyolojik agonistidir. Normalde α -MSH hormon, artmış leptin düzeyine bağlı olarak hipotalamusta sentezlenir, Anoreksigenik bir peptid olan a-MSH enerji harcamasını artırır ve besin alımını azaltır⁶.

POMC mutasyonu şimdiye kadar iki hastada bildirilmiştir. Her iki hastada da erken başlayan obesite ve hiperfaji ile birlikte POMC'den yapılan nöropeptidlerin eksikliğine bağlı pigmentasyon değişikliği, adrenal yetersizlik gibi bir seri semptom izlenmiştir.^{24,25}

Melanokortin-4 reseptörü (MC4R)

Endokrin sistemi etkileyen pek çok monogenik obesite şekillerinin aksine MC4R (α -MSH reseptörü) mutasyonları nonsendromik obesiteye neden olur²⁵.

İlk defa 1998 de tanımlanmış olup, şimdiye kadar 30'dan fazla mutasyonu bildirilmiştir. Mutasyonlar şiddetli obesiteye neden olmaktadır. Vakaların çoğu heterozigot olup, sadece altı vaka da homozigotluk, bir vakada da birleşik heterozigotluk bildirilmiştir. Kodominant kalıtıldığı düşünülmektedir^{13,25-27}. Genin penetransı kısmî olup (mutasyon her zaman obesiteye neden olmaz), ekspresivitesi (benzer mutasyonların farklı ağırlıkta obesiteye neden olması) değişiktir.

Genin sıklığı konusunda çeşitli çalışmalarda rakamlar %0.5-%5.8 arasında değişmektedir. Bu değişiklik farklı etnik gruplarda sıklığın veya obesitenin başlama yaşı ve ağırlığının farklı olabileceğini düşündürmektedir^{13,26}.

“Binge-eating” kontrol edilemeyen bir şekilde rekürren epizodlarla (haftada iki veya daha fazla) çok miktarda yemek yemeğe verilen bir isimdir. Bir çalışmada kontrol obeslerde %14.2 olan “binge-eating” sıklığı MC4R mutasyonu olanların hepsinde bulunmuştur. Ancak bunu %5 bulan çalışmalar da olduğu için MC4R mutasyonu ile yeme davranışı arasında kesin bir ilişki olduğunu söylemek zordur²⁷.

Karboksipeptidaz E (CpE) ve prohormon konvertaz 1 (PCSK 1)

Farelerde hiperinsülinemi, infertilite, hipoadrenalizm, geç ortaya çıkan obesite gibi bulgulara neden olan karboksipeptidaz E (cpE) mutasyonu insanlarda tanımlanmamıştır.

POMC yolundaki bozukluklar *fat* farelerde obesite nedenidir ve *fat* mutasyonu Cpe kodlayan geni inaktive eden bir mutasyondur. Bu enzim proinsülin, pronöropeptid Y, gonadotropin ve POMC gibi pek çok prohormon ve pronöropeptidin C terminal aminoasit residülerinin post terminal ayrılmasından sorumludur. *Fat* mutasyonu fonksiyonel olmayan Cpe kodlamakta, bu da yukarıda sayılan peptitlerin biyolojik aktiviteden yoksun prekürsörlerinin sekresyonuna neden olmaktadır. Sonuçta bu hayvanlarda hiperinsülinemi, hipoadrenalizm geç başlayan obesite gibi multipl endokrin problemler ortaya çıkmaktadır. Cpe mutasyonu insanda gösterilmemiş, ancak prohormon konvertaz 1 (PCSK1) mutasyonu tanımlanmıştır. PCSK 1’de prohormon ve nöropeptitlerin posttranslasyonel sürecinden sorumlu olup aşırı çocukluk obesitesi, anormal glukoz homeostazi ve defektif prohormon süreci bulguları gösteren bir kadında tanımlanmıştır^{6,25}.

Sendromlar

Obesite nedeni olan tek gen hastalıklarının bir kısmında ek olarak başka bulgular da vardır ve büyük çoğunluğunda bu bulgulardan biri zeka geriliğidir. Bu hastalıklarda patolojik olayların anlaşılması sık görülen obesitenin gelişme nedenlerinin açıklanması içinde önemli olabilir. Ancak bu hastalıklar bugün temel konumuz olmadığı için otozomal ve X’e bağlı sendromlar için iki ayrı tablo verilmiş ve daha ileri tartışma konusu yapılmamıştır²⁸ (Tablo II ve III).

Poligenik obesite

Obesiteye neden olan yukarıda söz edilen tek gen defektleri bilinmekle birlikte obesite büyük

Tablo II. Obesite ve zeka geriliği ile giden otozomal sendromlar

Prader-Willi sendromu
Angelman sendromu
Albright Herediter Osteodistrofisi (AHO)
Delesyon 2q37
Delesyon 6q16.2
mUPD (Maternal uniparental dizomi) kromozom 14
Bardet-Biedl sendromu
Alström sendromu
Carpenter sendromu
Cohen sendromu
Down sendromu
Miksoploidi

Tablo III. Obesite ve zeka geriliğine neden olan X’e bağlı sendromlar

Börjeson-Forssman-Lehman sendromu
Shasi X’e bağlı mental retardasyon (MRXS11) sendromu
Wilson-Turner (MRSX6) sendromu
Ahmad (MRXS7) sendromu
PWS-Fragile X (Prader-Willi sendromuna benzer Frajil X sendromu)
Atkin-Flaitz sendromu
Clark-Baraister sendromu
MEHMO sendromu

çoğunlukla pek çok genin ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan multifaktöryel kalıtım gösteren bir hastalıktır. Obesitede rol oynayan genlerin araştırılması için üç çeşit strateji uygulanmaktadır. Birincisi aday gen yaklaşımı, ikincisi genomun tümünde yapılan bağlantı çalışmaları, üçüncüsü doku spesifik gen ekspresyon profilinin obes ve zayıf kişilerde karşılaştırılmasıdır. Genomun tümünün araştırıldığı üç taramanın sonuçları anahtar genlerin 2p, 3q 5p, 6p 7q, 10p 20q de olduğunu düşündürmektedir⁶. Aday gen yaklaşımı ile de obesite ile birliktelik gösteren 70’den fazla gen bildirilmiş olmakla birlikte bu ilişkiler zayıf ve devamlı olarak saptanamayan ilişkilerdir²⁹.

Tek gen bozuklukları dışında kalan obesite, genetiğin rolüne göre kuvvetli genetik predispozisyon, zayıf genetik predispozisyon ve genetik direnci olanlar olmak üzere ayrılabilir⁶:

Kuvvetli genetik predispozisyonu olanlarda tek bir gendeki mutasyonla açıklanabilecek bir defekt yoktur. Bu yatkınlık bir seri allelin varlığı sonucu ortaya çıkar. Obesiteyi arttıran bir çevre varlığında bu kişiler kolaylıkla obes hale gelirler.

Hafif genetik yatkınlığı olanlar kısıtlı bir çevrede normal kilolu veya hafifçe fazla kiloludur. Obesogenik bir ortamda büyük kısmı obes hale gelir.

Genetik olarak dirençli olanlar obesiteye yol açan ortamlarda bile normal kilolarını muhafaza ederler.

Sonuç

Günümüzdeki obesite epidemisini genomumuzda 30-40 sene içinde meydana gelen bir değişiklik ile açıklamak zordur. Bu değişiklik büyük oranda enerji tüketiminin azalması ve alımının artmasına yol açan çevre değişiklikleri nedeni ile olmuştur. Yani “obesogenik” ortama uyum sorunumuz vardır.

Şimdiye kadar obesite genetiği ile ilgili çalışmalar spesifik genlerdeki mutasyonların saptanması üzerinde yoğunlaşmıştır. Populasyon taraması için bir test geliştirilebilir mi sorusunun cevabı sık görülen obesite nedenlerinin incelenmesi bakımından önemli olacaktır. Bugüne kadar bazı obesite genleri haritalanmış olmakla birlikte, sık görülen, yüksek penetransı olan, yüksek riskli genotipler henüz bulunmamıştır. MC4R mutasyonları en sık görülen mutasyonlar olmakla birlikte prevalansın %0.5-5.8 arasında değişmesi populasyonda ekspresivite farklılıkları olabileceğini, penetransın değişiklik gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle toplum taramalarında zorluk olacağı anlaşılmaktadır²⁶.

Kompleks hastalıklarda genetik testlerin pozitif prediktif değerinin (pozitif test sonuçları olan bir kişide hastalığın gelişme ihtimali) düşük olduğu bilinmektedir. Şimdiye kadar çalışmaların çoğu bir defada tek bir genin incelenmesi ile yapılmakta idi. Birden fazla genin incelenmesi ile elde edilecek sonuçların daha başarılı olması beklenir. Obesite için de multipleks genetik testlerin kullanımı, obesite ile ilgili genlerin saptanması şansını arttıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Pinel JP, Assanand S, Lehman DR, Hunger, eating and ill health. *Am Psychol* 2000; 55: 1105-1116.
2. Hofbauer KG, Molecular pathways to obesity. *Int J Obesity* 2002; 26 (Suppl): s18-s27.
3. Ravussin E, Valencia ME, Esparza J, Bennett PH, Schulz O. Effects of a traditional lifestyle on obesity in Pima Indians. *Diabetes Care* 1994; 17: 1067-1074.
4. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, et al. The response to long term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990; 322, 1477-1482.
5. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, et al. The response to exercise with constant energy intake in identical twins. *Obes Res* 1994; 2: 400-410.
6. Loos RJ, Bouchard C. Obesity-is it a genetic disorder? *J Intern Med* 2003; 254: 401-425.
7. Allison DB, Faith MS, Nathan JS. Risch's lambda values for human obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 990-999.
8. Lee JH, Reed DR, Price RA. Familial risk ratios for extreme obesity: implications for mapping human obesity genes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21: 935-940.
9. Friedman JM. A war on obesity, not the obese. *Science* 2003; 299: 856-858.
10. Altman J. Weight in the balance. *Neuroendocrinology* 2002; 76: 131-136.
11. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976; 295: 349-353.
12. Marx J. Cellular warriors at the battle of the bulge. *Science* 2003; 299: 846-849.
13. List JF, Habener JF. Defective melanocortin 4 receptors in hyperphagia and morbid obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 1160-1163.
14. Schwartz MW, Morton GJ. Keeping hunger at bay. *Nature* 2002; 418: 595-597.
15. Korbonsits M, Goldstone AP, Gueorguiev M, Grossman AB. Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front in Neuroendocrinol* 2004; 25: 27-68.
16. Zhang Y, Proenca R, Maffel M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
17. Farooqi IS, O'Rahilly S. Recent advances in the genetics of severe childhood obesity. *Arch Dis Child* 2000; 83: 31-34.
18. Speakman JR. Obesity: the integrated roles of environment and genetics. *J Nutr* 2004; 134: 2090s-2105s.
19. Chiu KC, Chu A, Chuang LM, Saad MF. Association of leptin receptor polymorphism with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 725-729.
20. Shigemura N, Ohta R, Kusakabe Y, et al. Leptin modulates behavioral responses to sweet substances by influencing peripheral taste structures. *Endocrinology* 2004; 145: 839-847.
21. De Simone M, Farello G, Palumbo M, et al. Growth chart, growth velocity and bone development in childhood obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 851-857.
22. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546-549.

23. Licinio J, Çağlayan S, Özata M, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 4531-4536.
24. Krude H, Brierbermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998; 19: 155-157.
25. Clément K, Ferré P. Genetics and the pathophysiology of obesity. *Pediatr Res* 2003; 53: 721-725.
26. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; 348: 1085-1095.
27. Branson R, Potoczna N, Kral JG, Lentes KU, Hoehe MR, Horber FF. Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. *N Engl J Med* 2003; 348: 1096-1103.
28. Delrue MA, Michaud JL. Fat chance: genetic syndromes with obesity. *Clin Genet* 2004; 66: 83-93.
29. Chagnon YC, Rankinen T, Snyder EE, Weisnagel SJ, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map. The 2002 update. *Obes Res* 2003; 11: 313-367.